ATTI

DELLA

ACCADEMIA GIOENIA

DI SCIENZE NATURALI

IN CATANIA

ANNO LXIX

1892-93

SERIE QUARTA

VOLUME V.

CATANIA
COI TIPI DI C. GALÀTOLA
1892.

Studi sulla funzione del pancreas e sul diabete pancreatico.

Memoria del Prof. ANDREA CAPPARELLI

Prima di ristudiare negli animali, i fenomeni consecutivi alla completa estirpazione del pancreas e di vedere in essi gli effetti delle iniezioni endo-addominali di estratti acquosi di pancreas, ho voluto determinare quali fatti producessero negli animali integri, le indicate iniezioni nella cavità addominale: ed eccone sommariamente i risultati ottenuti.

Gli animali, cani, erano per parecchi giorni di seguito tenuti in osservazione in laboratorio e veniva quotidianamente studiata l'urina chimicamente e in modo speciale in rapporto alla quantità di liquore cupro-sodico che era capace di ridurre.

Dopo questi esami ripetuti, venivano iniettate sulla cavità addominale piccole quantità di pancreas di un altro cane, sagrificato per dissanguamento. Il pancreas, in questi casi, veniva rapidamente estratto dall'animale appena ucciso, ed ancora caldo era spezzettato sopra cotone fenicato, sospeso in acqua sterilizzata e salata, al 0,76 %. L'iniezione endo addominale si faceva con una siringa metallica anche essa sterilizzata e provvista di un ago-canula del diametro di qualche millimetro.

Gli animali sopportavano abbastanza bene le indicate iniezioni di pancreas, senza notevoli alterazioni della temperatura e non presentavano sintomi di risentimento peritoneale.

La quantità iniettata, nei miei casi, non era grande e per questo appunto non ebbi gli effetti tossici lamentati da alunni sperimentatori, con le iniezioni del succo di organi freschi.

Riferisco qui due delle mie esperienze e ne do le cifre, esprimenti la quantità di zucchero trovato prima e dopo l' esperimento.

Esperienza 1ª—Ad un cane viene esaminata l'urina per parecchi giorni di seguito; e si ha la media seguente; zucchero grammi 0,18 % con il reattivo cupro-sodico da me impiegato in queste come nelle successive osservazioni.

Praticata l'iniezione si ha dopo:

1. giorno	Zucchero,	grammi	0, 23 % ;
2.	»	»	0, 26 »
3.	»	»	0, 33 »
4.	»	»	0, 27 »
5.	»	»	0, 25 »
10.	»	»	0, 06 »

In seguito dunque alla iniezione endo-addominale di pancreas nell'animale, si ha avuto un aumento nella percentuale di zucchero seguita da una diminuzione al disotto della normale trovata.

Il maggiore aumento si ha avuto dal secondo al quarto giorno della praticata iniezione.

Esperienza 2ª — Un altro cane parimenti è tenuto in osservazione ed il giorno stesso prima di praticarsi l'iniezione le urine riducevano tanto liquido cuprosodico corrispondente a 0, 15 % di glucosio.

1. giorno	dopo l' iniezione	Zucchero	grammi	0, 38 %
2.	»	»	»	0, 25 %
3.	»	»	»	0, 30 %
4.	»	»	»	0, 24 %
5.	»	»	»	0, 24 %
6.	»	»	»	0, 23 %
7.	»	»	»	0, 23 %

Come nel caso precedente le iniezioni furono adunque seguite da aumento nella percentuale dello zucchero nelle urine.

Questi aumenti sono certamente insignificanti, posti in confronto con quelli che si ottengono dopo l'estirpazione del pancreas, ma diventano inesplicabili; si è tentati a credere che tutti gli organi contenuti nella cavità addominale subiscono per le iniezioni perturba-

menti funzionali, quantunque obbiettivamente nessun fenomeno induce a questa credenza: non presentando gli animali modificazioni termiche notevoli, nè segni di infiammazione peritoneale.

Dopo avere determinati gli effetti delle iniezioni di pancreas negli animali sani , rivolsi la mia attenzione all' oggetto principale delle mie indagini, che era di vedere: se in seguito alla introduzione rapida nel sangue dell' estratto pancreatico, si potesse ottenere la scomparsa dei fenomeni diabetici negli animali privi di pancreas, con lo scopo evidente ed indipendentemente da ogni altra osservazione, di potere assodare e rendere indiscutibile il principio che veramente il pancreas contiene, elabora, una sostanza capace di impedire la produzione dei fatti diabetici.

Per far questo in primo tempo diressi la mia attenzione alla ricerca di un metodo operatorio, capace di conservare in vita un maggiore numero di animali e non solo questo , ma che non determinasse accidenti consecutivi tali, da rendere gli animali malaticci e poco adatti a dare dei risultati non complicati con le conseguenze della semplice operazione.

Dopo una serie infruttuosa e lunghissima di tentativi, mi appigliai ad un metodo, che secondo il mio modo di vedere, mi pare abbia definitivamente risolta la questione.

In generale, la morte negli animali operati da estirpazione del pancreas, avviene per cangrena del duodeno privato dalla normale circolazione ; questa estirpazione reclamando una vasta lacerazione del mesentero, superiore ai 4-7 centimetri, che possono ordinariamente asportarsi senza cangrena del corrispondente intestino.

Per scongiurare il pericolo della cangrena tentai di conservare i vasi e di risparmiare il mesentero.

Raggiunsi il primo obbietto, non praticando alcuna legatura dei vasi che si incontrano nella demolizione del pancreas: e il secondo, asportando la polpa del pancreas rispettandone per quanto è possibile l'involucro.

Il metodo da me seguìto consiste nell' incidere le pareti addominali, tirare l' ansa duodenale e il pancreas, di cui si taglia

longitudinalmente l'involucro, dalla coda sino alla porzione verticale. Con l'aiuto delle pinzi, si sguscia la coda e si conserva sempre questa porzione aderente al mesentero. Si scoprono quindi attraverso la polpa pancreatica i vasi sanguigni centrali dell'organo, decorrenti parallelli al duodeno, questi vasi non vengono legati ma conservati con cura.

Si strappano gli acini tentando di non danneggiare l'involucro e quindi il mesentero.—Fatto questo, si estirpa violentemente la porzione verticale del pancreas senza alcuna cautela.

L'emorragia a nappo si frena facilmente, agendo da eccellente emostatico il succo pancreatico degli acini disgregati.

Si chiudono quindi con salde cuciture le pareti addominali, si lava la ferita con soluzione acquosa di sublimato, si ricopre la cucitura con cotone fenicato che si rende aderente inzuppandolo di collodion.

Così non ho visto perire un sol cane operato, per emorragia.

Con questo procedimento, che non offre grandi difficoltà operatorie e che consiste essenzialmente nell' eliminare il pancreas rispettando il mesentero, per quanto è possibile e non legando ma lasciando i vasi centrali dell' organo, ho potuto conservare in vita quasi tutti gli animali operati, che hanno servito per la serie dei miei esperimenti.

Questo metodo differisce da quello proposto dal De-Dominicis perchè mentre il medesimo lega i vasi principali che incontra, io invece li conservo con cura e procuro di conservare il mesentero, il quale, benchè leso per tutta la lunghezza dell' organo, quando i vasi centrali sono conservati, non provoca la cangrena del duodeno.

Perfezionato così il metodo e potendo disporre di animali i quali presto si riavevano dalla subita operazione; rivolsi la mia attenzione alle principali questioni che attualmente si agitano intorno alla classica esperienza di Mering e Minkowski.

In altri termini a me interessa constatare:

1. Se l'estirpazione del pancreas come i su citati autori so-

stengono è *costantemente* seguita da glucosuria e dagli altri fenomeni del diabete.

2. Se questo diabete dipende veramente da un materiale elaborato dal pancraes e introdotto direttamente nel sangue, indipendentemente dal succo pancreatico versato sulla superficie intestinale.

3. Vedere quello che c'è di vero, intorno all' esistenza nel sangue del fermento glicolitico, ammesso da Lépine.

In rapporto al primo quesito io ho operato 16 cani di estirpazione completa del pancreas e sono sopravissuti all' operazione, 14, due essendo morti per ragioni estranee alla praticata estirpazione.

I casi da me studiati stabiliscono con precisione, che quando l' estirpazione del pancreas è veramente completa, assoluta e quando si ha cura di eliminare tutti i frammenti di pancreas staccati, dalla cavità addominale, in modo che non solo nessun pezzetto dell' organo è rimasto in sito, ma nemmeno libero nella cavità addominale, allora la glucosuria in tutti i casi si manifesta precocemente sempre prima delle 24 ore, dalla praticata estirpazione.

La glucosuria costante in questi casi , è accentuata nei primi giorni e si sospende negli ultimi 2-3 giorni di vita dell' animale.

Gli animali da me operati non presentarono costantemente tutti la polidipsia e la polifagia; la poliuria forte nei primi giorni, diminuì nei più dei casi, nei giorni successivi; dopo un certo tempo le urine divennero scarsissime. — Quasi tutti presentarono ipotermia e in nessuno di essi potei notare tendenze alle ipertermia anche provocando nei medesimi processi infiammatori.

Le urine in tutti, si mostrarono ricche di fosfato triplo (ammonico magnesiaco) di densità elevatissima e ricche di urea.

Malgrado una conveniente alimentazione, il dimagrimento fu rapidissimo.

Gli animali, che presentavano qualche giorno dopo l'operazione una certa vivacità, la perdevano completamente in seguito e giacevano accovacciati lungamente; l' abbattimento si accentuava . nei giorni che precedevano la morte.

In buona parte degli animali operati, dopo un certo tempo si produceva una congiuntivite purulenta ed in alcuni, un vero stato disenterico, che io attribuii alla cattiva qualità delle carni amministrate per alimento.

Osservai anche io in qualche caso, l' assenza dello zucchero in seguito all' estirpazione del pancreas, ma avendo sagrificato precocemente gli animali, trovai per ben due volte due frammentini di pancreas, che impedivano certamente il manifestarsi dello zucchero nelle urine.

Frammentini così piccoli, che certamente sarebbero in seguito scomparsi per processi involutivi e che più tardi sarebbero stati irreperibili all' autopsia.

Anche io, come Hédon ha osservato, ebbi agio di vedere dei casi dove la glocusuria comparve tardivamente o si comportò in modo intermittente.

I casi da me constatati di diabete intermittente furono due, e siccome può facilmente intendersi la comparsa tardiva del diabete in base alle risultanze sperimentali, ma non può alla medesima stregua giudicarsi la forma intermittente del diabete, esporrò queste mie due osservazioni.

Viene operato il 7 novembre 91 un piccolo cane di estirpazione di pancreas; il giorno 8, verso sera le urine dell'animale presentarono la nota reazione dello zucchero; e si ha la cifra del 3 0/0.

Il giorno 9, l' urina contiene tracce incalcolabili di zucchero.

Il 10 invece si rinviene una cifra enorme di zucchero 18, 70 0/0

Il giorno 11 „ „ „ „ 11, 50 0/0

Il 12 mattina l' urina non presenta più zucchero, nemmeno tracce.

Il 12 sera si trova nell' urina il 7 0/0.

Dal giorno 13 al 17 le urine non contengano più zucchero.

L' animale presentavasi in condizioni discrete e con una temperatura rettale di 37°.

Durante tutta l' osservazione, l' animale è regolato a dieta carnea esclusiva.

Il 15 si amministra del latte e del pane, ma malgrado questo, le urine che pure conservavano una densità notevolissima 1072, come nei casi sperimentali di diabete insipido, non contenevano zucchero.

Quando il 19 l'animale viene sagrificato, all'autopsia si rinviene aderente al mesentero un frammento di pancreas del peso di grammi 1, 50.

Si nota come al solito il turgore delle ghiandole meseraiche, che presentano al taglio una polpa più rossa del normale, con i caratteri non di infiammazione, ma di eccessiva attività funzionale.

In seguito mi imbattei in un altro caso di diabete intermittente.

Operato un cane di estirpazione di pancreas, il giorno 10 dicembre 91. Il 12, le urine contengono il 6 0/0 di glucosio.

Il 13 „ „ il 23 0/0 „

Il 14 non ne contengono; solo si può constatare in esse la comparsa di piccole quantità di peptone. — Come le precedenti, le urine presentano una densità elevata 1070 — ricche in fosfati, contengono abbondantemente della gomma animale.

L'alimentazione come al solito è carnea prevalentemente e con poco pane.

Il 15 le urine contengono 12 0/0 di zucchero
„ 16 „ „ 12 0/0 „
„ 17 „ „ 20 0/0 „
„ 19 „ „ 9 0/0 „

Scompare lo zucchero quindi sino alla morte, avvenuta il 23, come quasi in tutti i casi di glucosuria sperimentale ordinaria avviene.

L'autopsia rivelò l'esistenza di 3 frammenti di pancreas aderente al mesentero e vicini all'intestino del diametro di 3 mm. circa.

La intermittenza in questo caso, come nel precedente, è chiarissima ed è indipendente dal regime di vitto.

Però nei miei casi osservati con precisione, potei constatare

sempre la presenza di frammenti di pancreas, esistenti in condizione di potere funzionare.

A me pare che questi due casi dimostrino: che i frammenti di pancreas, quantunque piccolissimi, erano capace di segregare una quantità tale di prodotti che assorbiti e penetrati nel sangue si opponevano alla formazione del glucosio. Ma che se questa formazione di prodotto, che rappresentava il limite minimo necessario a combattere la produzione anormale dello zucchero diminuisse ancora, come è facile intendere anche per modificate condizioni fisiologiche, allora il prodotto riuscendo insufficiente o anche nullo, tornava a comparire lo zucchero, mancando l'umore pancreatico in circolo.

In altri termini, la comparsa tardiva del diabete e la forma intermittente, secondo i miei esperimenti, sono determinate da esistenza di frammentini di pancreas che distruggendosi in seguito danno tardivamente il diabete, o funzionando irregolarmente danno la forma intermittente. — La estirpazione completa dà invece la comparsa precoce della glocusuria e la sua persistenza.

Esistendo o no, negli animali privi di pancreas la glucosuria, i disturbi della forma consuntiva del diabete si manifestano e procedono rapidamente, uccidendo inesorabilmente l' animale.

Per cui io credo che abbiano ragione quelli che opinano, essere il diabete un' entità morbosa, dove la glocusuria non è che uno dei sintomi e non certamente il più grave.

Non è forse improbabile, che l' altro gruppo di sintomi che i diabetici presentano, dipendano da disturbi nutritivi, i quali devono ingenerarsi per l' assenza del succo pancreatico nell' intestino, dove viene a mancare l' azione sugli amidi cotti, sulle sostanze proteiche e sui grassi. — Tutto un complesso di circostanze, che già apparentemente ci dà un'idea del grave dissesto nutritizio, che deve prodursi nell' economia animale, per i soli fatti di alterata funzione.

Nei miei casi di diabete intermittente adunque, ho trovato sempre dei frammenti di pancreas, in quelli osservati da altri non è stato rinvenuto all' autopsia presenza di pancreas.

A parte la considerazione, che se i frammenti di pancreas sono

numerosi e piccolissimi, riesce impossibile riconoscerli in mezzo al tessuto cicatrizio; ma pure ammettendo come attendibili queste osservazioni, resterebbe a dimostrare che possono supplire in parte alla funzione antiglucosurica del pancreas, forse le ghiandole mesaraiche; che come ho potuto costantemente notare si presentano all' autopsia, in mezzo al pallore considerevole degli organi addominali, come in esagerata funzione; il che induce nel sospetto che possano funzionare compensativamente come l' organo pancreatico. — Ma oltre i caratteri anatomici, che questi organi ghiandolari presentano negli animali dopo l' estirpazione del pancreas, nessun altro fatto sperimentale autorizza a formulare l'ipotesi ammessa come probabile, di una funzione compensativa del pancreas.

Quanto ai casi di comparsa tardiva del diabete, negli animali operati di estirpazione completa di pancreas, io ho da osservare in proposito; che nei miei esperimenti il diabete comparve in alcuni animali dove l' estipazione era completa, alcune ore dopo l'operazione, ma che in generale il periodo della comparsa oscilli fra le prime 4 ore ed i 2 giorni consecutivi all' operazione. Ebbi un caso, dove il diabete comparve al 7° giorno.

Io poteva prevedere sempre quando la glucosuria compariva rapidamente e quando tardivamente: e ciò, in base alla convinzione che io aveva, cioè, che se era certo di avere estirpato tutti i frammenti di pancreas non solo, ma aveva rimossi quelli staccati durante l'operazione dalla cavità addominale, allora era certo che il diabete si sarebbe manifestato precocemente: invece se non aveva ripulito bene la cavità peritoneale o lasciato dei frammentini aderenti al mesentero, allora mi aveva una comparsa tardiva della glucosuria.

Il risultato non smentì mai le mie previsioni.

Io mi spiego la comparsa tardiva del diabete, osservata anche da Hédon dopo molti giorni dall' operazione, ammettendo che dei frammenti piccolissimi di pancreas rimangano aderenti al mesentere e funzionino, finchè non siano presi, forse per l'esagerata attività, da processi atrofici, o coinvolti dal processo cicatrizio; ed è allora che abolendosi la loro funzione, incomincia il diabete.

Di fronte alle controverse opinioni, che si hanno intorno alla causa della glucosuria, che consegue alla cennata estirpazione completa del pancreas e con l' intendimento di chiarire definitivamente il concetto, che la glucosuria dipende dall' assenza di un materiale pancreatico circolante nel sangue, intrapresi le esperienze seguenti.

A me contemporaneamente, altri osservatori avevano avuto l' idea di iniettare estratti pancreatici negli animali privati di pancreas, (Hédon De-Dominicis, Lèpine) per vedere se con essi si potesse ottenere la cessazione dei fenomeni diabetici.

Le esperienze erano riuscite con esito negativo. Io, come ebbi a comunicare al congresso di medicina interna, tenutosi a Roma l' anno passato, ottenni invece risultati positivi e nettissimi, procedendo nel modo seguente.

Dopo avere determinato la glucosuria persistente, in animali giovanissimi che dopo l' operazione si conservavano in condizioni generali eccellenti e ben nutriti, praticava nella cavità addominale dei medesimi un' iniezione di frammenti piccolissimi di pancreas sospesi in acqua salata 0, 76 °/o una vera poltiglia , con l' aiuto di una siringa metallica, provvista di un' ago-canula.—Il pancreas che era iniettato, veniva preso da un altro cane sagrificato 3-4 ore dopo il pasto ; era estratto caldo dall'animale ucciso e veniva con le cautele asettiche messo su cotone sterilizzato; dove con l' aiuto delle forbici era ridotto in piccolissimi frammentini, sospesi nella soluzione normale, acqua con 0, 76 °/o di sale , sterilizzata.

Una cura grandissima era impiegata per fare l' operazione nel più breve tempo possibile. — In fare tutte le operazioni non si oltrepassavano i 10 minuti primi.

Poi determinai nettamente , che i risultati positivi non si ottenevano nei casi che il pancreas dimorava lungamente nell' acqua. Pare che il raffreddamento del pancreas e la lunga permanenza nell' acqua, alterassero quel prodotto pancreatico, che si oppone alla formazione dello zucchero nell' organismo.

Mi è parso inoltre di ottenere risultati meno netti o di avere avuto fenomeni tossici negli animali , iniettando anzichè pancreas

di animali prima pasciuti, pancreas di animali tenuti lungamente a digiuno — In qualche caso ho potuto osservare la morte rapidissima dell'animale inoculato; al punto da indurmi nel sospetto, giustificatamente che il pancreas, nelle condizioni cennate, agisse come tossico.

Ma adoperando degli animali, i quali si mantenevano in buone condizioni di salute dopo l'estirpazione, e servendomi del pancreas di animali prima pasciuti, non notai alcun inconveniente, non segni di risentimento peritoneale, nè febbre od altri fenomeni.

In generale iniettava spezzettate nell' addome la quarta parte o una metà di pancreas di un altro cane, della statura presso a poco identica dell' animale privo di pancreas.

Ad illustrazione di quanto ho asserito in proposito, riferisco qui due dei casi da me osservati, che meglio ed in modo indubbio, dimostrano come lo zucchero incristallizzabile, possa scomparire in seguito all' introduzione nell' organismo di succo pancreatico, negli animali resi sperimentalmente diabetici.

Il 5 settembre 91. viene operato, di estirpazione di pancreas, un cane.

Il 7 l' urina contiene 11 % di zucchero
8 „ 18 % „
9 „ 14 % „
11 „ 19 % „

Viene sagrificato un cane delle medesime proporzioni e fatte, con il metodo indicato. le iniezioni endo-addominali.

È praticata l' iniezione alle ore 3 p. m. del giorno 11; alle 6 p. m. dello stesso giorno le urine contenevano in zucchero il 10 %.

Dopo appena 3 ore adunque, la cifra si era ridotta da 19 a 10 %.

Le urine delle 4, 10, 12 p. m., non contenevano più zucchero.

L' animale che presentavasi abbattuto si riebbe.

Il 12 ricomparve lo zucchero 8 %
Il 13 „ „ 17 5 %
Il 14 „ „ 16 5 %

In questo stesso animale viene praticata una nuova iniezione, adoperando metà di pancreas di un altro cane.

Praticata l' iniezione, alle 4 12 m. alle 3 p. m. le urine contengono 9 % di glucosio.

Alle 7 p. m. dello stesso giorno le urine sono prive di zucchero.

Alle 10 ore di sera, torna lo zucchero a presentarsi e si ha il 4 %
Il giorno 15 „ „ „ „ 7 %

Viene fatta una nuova iniezione alle 3 p. m.

Alle 5, 45 si ha il 3 %.

Il 16, le urine sono completamente prive di zucchero e la scomparsa del medesimo dura tutto il giorno 16.

Il 17 si ha . . . . 6 %
„ 19 „ . . . . 9 %
„ 20 „ . . . . 4 %
„ 21 „ . . . . 4 %
„ 23 „ . . . . 4 %

Il 25 si ha la morte dell' animale; ed è notevole che dopo l' ultima iniezione, non si ebbe più sensibile aumento nella cifra dello zucchero: il quale non scomparve più, come nei casi ordinari, prima della morte dell' animale.

Malgrado ciò, io credo che la diminuzione permanente debba attribuirsi alla morte vicina dell' animale, anzichè ad una azione curativa permanente, spiegata dalla poltiglia di pancreas.

Il legame tra l' iniezione del pancreas e la scomparsa della glucosuria è nel mio caso abbastanza manifesto.

Nè resta dubbio che si possa trattare della forma intermittente del diabete sperimentale, chi per poco abbia osservato questa forma negli animali, è colpito dalla assoluta differenza.

A chiarimento riferisco un altro caso, trascurando quelli che in seguito alle iniezioni, non presentarano che notevolissima diminuzione, senza totale scomparsa dello zucchero.

Il 15 dicembre 91, è praticata con cura l'estirpazione del pancreas in un cane.

Il 16 le urine contenevano il 20 % di glucosio
„ 17 „ „ „ 25 % „
„ 18 „ „ „ 27 % „

Viene alle 12 30 m. praticata un' iniezione di pancreas.

Alle 4 p. m. dello stesso giorno, si ha in zucchero nelle urine il 5 %.

Alle 7 p. m. dello stesso giorno 18, lo zucchero era scomparso: la scomparsa continua per tutto il giorno 19.

Il 20 si ha il . . . . . . 10 %
„ 22 „ . . . . 10 %

Il 23 il cane viene sagrificato: l'autopsia dimostra che le iniezioni praticate, non avevano risvegliato alcuna infiammazione peritoneale.

Volli in questo caso uccidere presto l'animale, per assicurarmi che anche immediatamente all'iniezione, nulla di infiammatorio erasi destato nell'animale, da potere influire sulla scomparsa dello zucchero e rendere meno legittime le conclusioni.

Come ho detto già, perchè i risultati siano positivi è necessario adoperare pancreas tolto caldo dall' animale ucciso, sospenderlo in acqua salata al 0, 76 % e praticare l' iniezione più rapidamente che si può.

Se il pancreas viene lasciato appena qualche ora, prima di essere introdotto nell'animale, i risultati sono meno evidenti o anche negativi. Pare veramente che il materiale pancreatico perda la sua efficacia e che la sostanza di origine pancreatica, che si oppone allo sviluppo della glucosuria, si distruda spontaneamente nel pancreas stesso e perde la sua efficacia mescolata a liquidi eterogenei, e così si spiega il fatto che l'esperienza è fallita nelle mani degli altri osservatori.

Resta dunque sperimentalmente dimostrato che, il parenchima pancreatico contiene una sostanza, che introdotta nell'organismo im-

pedisce la formazione o la persistenza dello zucchero nel sangue e nei tessuti.

Credo che l'esperienza dimostri abbastanza chiaramente: che non può trattarsi di una sostanza fornita dal pancreas, la quale sia capace di entrare in combinazione chimica con lo zucchero prodotto durante la digestione, o nei processi nutritivi dei tessuti, formando un nuovo prodotto, che non reagisce con i reattivi che scoprono lo zucchero: in quantochè è largamente dimostrato, che basta lasciare nel mesentero un frammento piccolissimo di pancreas, perchè non si abbia più la glucosuria. Evidentemente per trasformare combinandosi tutto lo zucchero introdotto ed esistente nell'organismo, sarebbe necessario una determinata quantità di prodotto pancreatico tale, che non può essere fornito dai frammenti di pancreas piccolissimi rimasti, ma pur capaci di impedire lo sviluppo della glucosuria. Il rapporto ponderale chiaramente manca, per sostenere una simile ipotesi.

Nè credo si possa accettare per ispiegare la formazione del glucosio nell' organismo, in seguito alla estirpazione del pancreas, l' opinione di Baumel, che l'assenza del fermento diastaltico pancreatico sulla superficie intestinale e forse nel fegato, ingenerando incomplete trasformazioni degli alimenti, dia luogo ad eccesso di glucosio nell' organismo; inquantocchè si ha l' assenza di glucosuria nei casi, in cui del materiale pancreatico non viene direttamente versato nell'intestino e quindi quivi, non può mettersi in contatto delle sostanze amilacee in digestione, come effettivamente accade quando un frammento di pancreas è lasciato nel mesentero, non in comunicazioni con il dutto di escrezione dell' umore pancreatico, dotto di Wirsung.

Nè può dipendere dalla incompleta trasformazione degli amidi per l'assenza del succo pancreatico, perchè le mie esperienze dimostrano, che il succo pancreatico perde presto il potere di impedire la formazione dello zucchero, mentre conserva il potere diastaltico.

L' Hèdon formola l' ipotesi che l' iperglicemia possa derivare dalla trasformazione esagerata delle sostanze formatrici dello zuc-

chero e dalla disassimilazione più attiva dei tessuti: e questo disturbo nutritizio sarebbe devoluto alla ritenzione nel sangue, o in qualche punto dell' organismo, di una sostanza nociva (veleni, fermenti?) distrutta normalmente nel pancreas; dopo l' estirpazione di questa glandula questa sostanza si accumulerebbe e produrrebbe una perturbazione profonda, nello scambio nutritizio nei tessuti.

Ora se si riflette alla rapidità con la quale insorgono i fenomeni diabetici negli animali privi di pancreas, se si pensa che lo zucchero compare poche ore dopo l' estirpazione del pancreas, resta facile vedere, come l' accumolo dei pretesi veleni diventi problematico.

Inoltre sta il fatto da me trovato, che la glucosuria scompare negli animali privati di pancreas, iniettando del succo pancreatico: ora, se la medesima glucosuria dipendesse da fenomeni di avvelenamento cioè, da un veleno formatosi dopo l' estirpazione, questa non dovrebbe scomparire perchè io non lo levo il veleno accumulato, introducendo del succo pancreatico nella cavità addominale, nel mio caso dovrei aumentarlo , se è vero che si accumola e si distrugge nel pancreas.

Quanto all' ipotesi messa avanti dal Lépine, più teorica che sperimentale, essa è sufficientemente, dal lato sperimentale, contradetta dalle osservazioni del D.r Luigi Sansoni — Oltre a che, si potrebbe anche obbiettare, che il fermento ammesso dal Lépine si comporterebbe in modo differente dagli altri fermenti fisiologici finora conosciuti.

In effetti, non tutto lo zucchero esistente verrebbe distrutto, ma solo una porzione: si avrebbe un fermento che persistendo le identiche condizioni fisiologiche, si arresterebbe ad un certo punto nella sua azione, la cosa sarebbe fisiologicamente poco comprensibile.

Quanto all' altra possibilità, che lo zucchero si ossidi nell' organismo in condizioni normali e che questa ossidazione non avvenga nel diabete per il diminuito potere riduttore dell' organismo, credo che una simile ipotesi abbia già fatto il suo tempo; e che nessuno biologo attuale, possa accertarla in vista delle frequenti dimostrazioni sperimentali, date in senso negativo. In effetti è

ammesso che una parte dello zucchero introdotto possa trasformarsi in glicogeno, ma ammettere che scompaia tutto lo zucchero perchè rapidamente scomposto, questo non è provato, nello stato fisiologico in modo indiscutibile e tanto meno è provato, il mancato potere riduttore nei diabetici.

La quistione della glucosuria consuntiva, che segue alla estirpazione completa del pancreas, cioè, il modo come si produce questa enorme quantità di zucchero non è risolta e nessun dato certo ha potuto stabilirne la sua entità.

Non abbiamo quindi che delle opinioni più o meno probabili.

Io devo anche ricordare come il prof. Gaglio, in base ad una sua esperienza, la legatura del condotto toracico, negli animali ai quali è stato tolto il pancreas, legatura la quale ha impedito o sospeso la produzione della glucosuria, è venuto nell' opinione che il materiale che produce la glucosuria proviene dalla superficie intestinale e che esso sia rappresentato da un fermento capace di trasformare in glicogeno il glucosio dei tessuti.

Io ho pregato il prof. Gaglio, a volere ripetere nel mio laboratorio la cennata esperienza, alla mia presenza sopra un cane da me operato di estirpazione di pancreas e perciò affetto da glucosuria.

L' esperienza non riuscì dimostrativa, perchè prima delle 24 ore l' animale soccombette.

Pure accettando sommariamente le conclusioni del prof. G. Gaglio, acquistai la convinzione che il risultato ottenuto, sia contestabile: in effetti il De-Dominicis aveva fatto notare: che le gravi operazioni intraprese sugli animali, resi diabetici, sospendono la glucosuria; ed io credo che questo dubbio non è eliminato nelle esperienze del Gaglio. È ciò, indipendentemente delle contro osservazioni di Lépine che conduco ad opposto parere.

Le mie convinzioni contrarie a quelli messe avanti dal prof. Gaglio, intorno alla sospensione della glucosuria, coincidono relativamente alla possibilità della introduzione per la via del tratto gastro-intestinale, in circolo, di fermenti capaci di trasformare il glicogeno dei tessuti in glucosio, come fa il liquido salivare.

In base a questo concetto, ho tentato la seguente esperienza: Ho esaminato le urine di un cane in condizioni normali, ho quindi nella giugulare superficiale del medesimo, collocata una canula ed ho per la medesima introdotto nel sangue circolante, una determinata quantità di saliva.

I cani di piccola mole hanno tollerato senza alcun apparente disturbo sino a 15, 20 c. c. di saliva umana filtrata.

Le urine degli animali così trattati, riducevano in copia maggiore il liquido di Fehling.

Questa leggera glucosuria è manifesta verso il 2° giorno della praticata iniezione, diminuisce poi nei giorni seguenti.

Le mie esperienze certamente sarebbero state più concludenti, se invece di adoperare saliva umana, avessi adoperato saliva di cane.

Ad ogni modo ho potuto notare in seguito a queste iniezioni negli animali, un abbassamento termico considerevole di gradi 10, 5 2 circa, in poche ore.

In un cane del peso di chilogrammi 4,720, che mantenni in laboratorio per parecchi giorni di seguito in osservazione, io trovai costantemente, una temperatura rettale di 39 centigradi.

Avendo praticata di nuovo l'osservazione termometrica, durante l'operazione della introduzione della canula nella giugulare superficiale, alle 3, 50, la temperatura si mantenne 39 gradi centigradi. Alle 4 p. m. veniva iniettata 30 c. c. di saliva umana filtrata, la temperatura:

alle 4 15' p. era di 38°
alle 4 30' p. „ 37° 4.
alle 5 p. „ 37° 5.

Il giorno dopo la temperatura nel retto era 39° 7.

Questa influenza antipiretica della saliva umana, io la ho constata replicatamente nei cani e la notai ancora più sensibile nei conigli, dove in pochissimo tempo dopo l'iniezione della saliva la temperatura si abbassa per fino di 3-4 gradi centigradi.

Inoltre, le urine nei cani dove è praticata l'iniezione salivare, si modificano fortemente.

Aveva raccolto nel caso anzi cennato, per sette giorni di seguito l'urina, la quale era fortemente acida, di densità oscillante fra i 1052 e 1050; abbandonata a se stessa per 4 giorni di seguito, nella stagione invernale, non lasciava precipitare sali in notevole quantità. Dopo l'iniezione di saliva, invece le urine cambiavano di colorito, meno acide, molto più abbondanti, avevano una densità di 1040. Contenevano 4 $^{0}/_{0}$ di zucchero.

Fra tutti i fatti cennati, i quali dimostrano il perturbamento nutritizio in seguito alle iniezioni di saliva, a me preme rilevare, che quando si trasporta nel sangue una grande massa di saliva e quindi del fermento diastasico, malgrado l'integrità del pancreas, si produce anormalmente dello zucchero nell'organismo.

Ho ottenuto con l'iniezione della saliva, quello che ottenni iniettando negli animali sani, il succo pancreatico fresco, cioè leggera glucosuria.

Ora io tento di dare di questi fatti, apparentemente contraddditori una spiegazione. Ammettendo che negli animali a pancreas funzionante viene versato in circolo direttamente, come Lèpine ammette, un materiale; ma che sia una sostanza che distrude il fermento diastaltico nell'organismo e principalmente il salivare, e resta in tal modo impedita la deposizione nei tessuti.

Nelle condizioni normali, il segreto pancreatico versato nel duodeno, pare che attacchi la saliva, che arriva ivi poco modificata relativamente al fermento diastasico, dal succo gastrico.

Non è anche improbabile, che la saliva, cioè il suo potere fisiologico, sia abolito dai processi putrefativi, determinati dal succo pancreatico nel tratto intestinale.

Con le mie esperienze ho acquistato la convinzione, che non è improbabile che i fenomeni che gli animali privati di pancreas presentano, dipendano esclusivamente, da un attivo assorbimento della saliva, che si stabilisce dopo l'estirpazione; per cui una quantità relativamente grande di saliva non modificata, viene condotta, forse attraverso il piccolo circolo epato-duodenale, nell'organismo, mentre a pancreas integro, buona parte viene modificata

nel duodeno per il succo pancreatico versatosi e quella piccola quantità di fermento diastasico assorbito, viene distrutto, reso inefficace da una sostanza, che dal tessuto pancreatico passa direttamente nel sangue. Ammetto quindi un'azione del pancreas nel sangue e nei tessuti viventi sul fermento diastasico salivare e forse sul proprio fermento saccarificante.

Così ragionando, io mi spiego perchè, anche nel caso in cui il pancreas sia estirpato per la maggior parte ed è solo lasciato qualche frammento non si ha glucosuria, ma la forma insipida del diabete.

In quantochè la glucosuria non è possibile, perchè i frammenti di pancreas rimasti, versano nel sangue quel prodotto che distrude il potere diastasico della saliva assorbita: per cui non può determinarsi la trasformazione del glicogeno dei tessuti in glucosio; mentre persistono gli altri fenomeni, che ricordano tanto un avvelenamento dell' organismo e che sono aggravati dai notevoli disturbi nutritizii, che si ingenerano nell' intestino, per l'assenza del succo pancreatico: le iniezioni di saliva che a chiarimento di questo modo di vedere, ho voluto praticare negli animali, riproducono in modo pronto, alcuni dei fenomeni che conseguono all'estirpazione del pancreas.

Si ha in seguito alla iniezione, abbassamento della temperatura negli animali sani: e negli animali privati di pancreas, abbiamo pure una ipotermia ; se non che, in questo caso è costante perchè continuo è l'assorbimento della saliva; mentre nel mio caso è temporaneo, perchè temporanea è l' introduzione della saliva.

Notevoli sono le modificazioni dell'urina in seguito alle iniezioni di saliva nel sangue, relativamente a quantità, reazione, densità e deposito di sali calcari.

In animali, dove lasciando per 3-4 giorni riposare l'urine esposte all'aria, non otteneva depositi di fosfati, otteneva dopo uno, due giorni della praticata iniezione, abbondante deposito di fosfato ammonico magnesiaco.

Tutti questi sono fatti, che danno un' idea del grave pertur-

bamento nutritizio che consegue alla iniezione di saliva: che se i risultati non sono assolutamente comparabili devesi riflettere che la saliva, negli animali privati di pancreas, arriva nell'organismo dopo essere modificata in alcuni dei suoi componenti, dal succo gastrico e dal succo enterico; mentre io la inietto solamente dopo averla filtrata.

Le urine degli animali, ai quali per la via del sangue, è stata propinata la saliva, contengono una piccola quantità di zucchero; ma non arriva la saliva a rendere le urine ricchissime di zucchero: e di questo fatto che renderebbe inammissibile il mio modo di vedere intorno al diabete sperimentale, c'è anche una spiegazione — Il fermento diastasico salivare, come io ammetto, perde il suo potere di trasformare il glicogeno in glucosio in presenza dei prodotti pancreatici, come deve avvenire nel mio caso, dove il pancreas è funzionante, ma solo una piccola parte arriva a trasformare un poco di glicogeno, e ciò forse, per la rapidità con la quale una grande massa di fermento diastasico, viene introdotta rapidamente.

Mi spiego a questo modo, le piccole quantità di zucchero che si riscontrano nelle urine dei cani, dopo l' introduzione nelle vene della saliva.

Ho independentemente, da ogni considerazione precedente, tentato di dare una dimostrazione diretta dell'influenza dei prodotti pancreatici sul fermento salivare; ed ho estirpato le ghiandole salivari, dopo avere reso gli animali diabetici con l' estirpazione del pancreas: ma l' operazione ha tale estensione e gravità e viene praticata in animali già deperiti per la precedente estirpazione del pancreas, che non ho potuto conservarli in vita lungamente. Nei pochi giorni di sopravvivenza è mancata la glucosuria; ma non l' ho attribuita all'assenza della saliva nell'organismo, ma invece, alla gravità dell' atto operatorio.

Ho tentato di raggiungere il medesimo obbietto, praticando una fistola esofagea; in modo da deviare tutta la saliva e i prodotti buccali e di alimentare l' animale per il moncone inferiore, artificialmente.

Anche questi in animali, vidi diminuire lo zucchero e scom-

parire in certuni, ma non prestai fede a questi risultati, perchè mi riuscì impossibile disinfettare la larga ferita, praticata per la sezione dell' esofago.

Riuscendomi infruttose le ricerche, per dimostrare direttamente il mio assunto, il mio compito si riduce a considerazioni teoriche, che hanno però un serio fondamento nei fatti sperimentali da me trovati.

CONCLUSIONI

Le conclusioni più importanti, alle quali io sono venuto in seguito alle mie esperienze, sono le seguenti:

1. Le iniezioni endo-addominali di frammenti di pancreas negli animali integri, in determinate proporzioni, vengono bene tollerate e producono una leggera e transitoria glucosuria.

2. L'estirpazione completa del pancreas, produce costantemente e persistentemente la glucosuria, che si determina poche ore dopo l'estirpazione e si sospende qualche giorno prima della morte.

3. La glucosuria si manifesta tardivamente, nei casi in cui vengono lasciati aderenti al mesentero, dei frammenti di pancreas, o anche liberi nella cavità addominale e si manifesta nel momento in cui il frammento di pancreas è distrutto dai processi involutivi.

4. La forma intermittente e la forma insipida del diabete, sono legate alla presenza di frammenti di pancreas nel mesentere, funzionanti o in modo intermittente o costantemente.

5. Le iniezioni endo-addominali di succo e polpa pancreatica, freschissimi ed appena estratte dall' animale ucciso, messi in acqua indifferente, cioè contenente il 0.76 % di cloruro sodico, sospendono la glucosuria temporaneamente. Le iniezioni ripetute modificano l'andamento ordinario del diabete sperimentale.

6. Le iniezioni di saliva nelle vene, producono leggera glucosuria, una discreta fosfaturia ed ipotermia, come nel diabete sperimentale si ottiene per l'ablazione di pancreas.

7. I disturbi che conseguono all'estirpazione del pancreas, sono di due ordini: gli uni nutritizi, sono preventivamente legati all'assenza del succo pancreatico nel duodeno e quindi alle anormali digestioni; gli altri invece, come la glucosuria, sono in rapporto con l'assenza di un prodotto pancreatico nel sangue circolante.

8. È molto probabile, in seguito ai risultati sperimentali, che la glucosuria, la fosfaturia, dipendono da anormale assorbimento della saliva nell'intestino, per le modificate condizioni digestive in seguito all'assenza del succo pancreatico nel medesimo.

9. Nelle condizioni normali, è probabile che il prodotto segregato dal pancreas e versato direttamente nel sangue, agisca distruggendo il potere saccarificante salivare, nell'organismo.

Gabinetto di Fisiologia Sperimentale della R. Università.

Catania 12 Marzo 1892.

Sulla cura del diabete pancreatico sperimentale

Comunicazione del Prof. A. CAPPARELLI.

Nell'ottobre 1891, comunicai, in occasione del quarto congresso di medicina interna tenutosi a Roma, una nota concernente la quistione, se il pancreas sia veramente dotato di una doppia funzione e debba perciò considerarsi anche come una glandula sanguigna. Riferii i risultati delle mie esperienze, che risolvevano la quistione; inquantochè riuscii a dimostrare, che le iniezioni di poltiglie di pancreas, iniettate nella cavità peritoneale di animali resi diabetici con l'esportazione del pancreas, guarivano temporaneamente della glucosuria, la quale cessava continuando quotidianamente le iniezioni endo-addominali di poltiglia di pancreas, con le norme da me cennate nel lavoro completo intorno a questo argomento.

Della poltiglia iniettata, qualche frammento aderiva e si organizzava, ma perdeva dopo alcuni giorni i caratteri istologici del tessuto pancreatico, come ebbi a dimostrare con ripetute preparazioni istologiche; così cessava dal proteggere l'animale contro la glucosuria.

Constato che le mie esperienze ed i risultati da me ottenuti, sono in gran parte confermati, con esperienze meno radicali delle mie, dai Signori, Hêdon-Gley-Lancereax e Thirolois.

Nel mio lavoro citato, ho accennato come il materiale che si oppone alla formazione dello zucchero nell'organismo, proveniente dal pancreas, è tale, che facilmente si altera per l'addizione di liquidi eterogenei, viene distrutto in seno al tessuto pancreatico stesso tolto dall'animale, dopo un tempo relativamente breve.

Era quindi di sommo interesse potere avere a piacimento e

conservare per un tempo lungo il materiale indicato, per poterne disporre a secondo del bisogno. Ma il metodo che esporrò, frutto dei tanti tentativi per raggiungere l'obbietto prefissomi, permette di conservare inalterato ed inalterabile il fermento proteolitico e saccarificante, non che il potere emulsionante, ma non riesce a conservare nella sua interezza il principio che si oppone alla formazione dello zucchero, quantunque nella preparazione, nulla viene introdotto che possa alterare la composizione del pancreas.

Tutto il procedimento dimostra, che si è di fronte ad una sostanza che non può conservarsi integra, se non nel tessuto pancreatico vivente; dirò così per esprimermi, come se si trattasse di una proprietà esclusiva degli elementi anatomici pancreatici; da fare perfino sospettare, secondo il mio modo di vedere intorno alla quistione, che il tessuto pancreatico goda della virtù di attirare e fermare il fermento saccarificante ed impedire in tal modo la glucosuria, ostacolando l'azione della pitialina sul glicogeno dei tessuti.

Il metodo per conservare il pancreas è semplicissimo.

Dopo qualche ora dal pasto, uccido gli animali; estraggo il pancreas che pesto in un mortaio, assieme a tanta polvere di talco veneto da ottenere una miscela omogenea e quasi secca. Questa viene condotta sotto una campana contenente dell'acido solforico concentrato, ed in poco tempo ottengo una polvere asciutta inalterabile.

Per preparare con la medesima il succo o l'estratto di pancreas, si agita in un mortaio, con una certa quantità della soluzione fisiologica, si filtra e si ottiene un liquido leggermente colorato in rossiccio, trasparente, non molto mobile, dotato di tutte le virtù fisiologiche del succo pancreatico fresco. Questo liquido iniettato nella cavità addominale degli animali resi diabetici con l'estirpazione del pancreas, aumenta la glucosuria, principalmente se l'animale è operato di recente e non è esaurito, senza produrre nessun notevole disturbo, anzi la sua introduzione nell'organismo, è seguita da un notevole miglioramento.

Ho potuto sperimentalmente constatare, che gli animali esauriti dalla lunga glucosuria e in fin di vita, incapaci di muoversi, dove

lo zucchero era quasi scomparso nelle urine, come suole succedere prima della morte, che rifiutavano gli alimenti, riacquistavano la vivacità, l' appetito, dopo le iniezioni di succo pancreatico, anche quando lo zucchero tornava a ricomparire abbondante nella urina.

Così resta autorizzato il sospetto, che il pancreas, come altri organi, goda della funzione di distrudere alcune sostanze che si producono durante la vita; che riescono tossiche all'organismo stesso. Cosicchè i fenomeni diabetici, non sono solamente in rapporto con la diminuzione dello zucchero in modo abnorme e con i disturbi di nutrizione, per l' alterata funzione nel tratto duodenale, ma è anche probabile, che nella produzione dei fenomeni morbosi del diabete, entri in giuoco la ritenzione di speciali veleni organici, negli organismi affetti da diabete sperimentale; veleni che sono distrutti dal succo pancreatico, anche da quello da me preparato nel modo indicato.

Così senza diminuire lo zucchero, anzi aumentandolo nelle urine grandemente, come segue o alla diretta iniezione nelle vene del succo pancreatico o meno bene nella cavità addominale, ma principalmente con l' iniezione diretta nelle vene, ho potuto conservare in vita gli animali resi diabetici e spesso salvarli da prossima morte.

Laboratorio di Fisiologia Sperimentale — Catania 11 Settembre 1892.

INDICE DEL VOL. V, SERIE IV.ª

MEMORIA

Calandruccio — *Descrizione degli embrioni e delle larve della filaria recondita* (Grassi) (con 17 figure intercalate) I

Malagoli — *Contributo alla teoria dell' elettrolisi colle correnti alternanti* (con 4 figure intercalate) II

Magnanini — *Ricerche ulteriori intorno alla influenza dell' acido borico sulla conducibilità elettrica delle soluzioni acquose degli acidi organici* III

Capparelli — *Studî sulla funzione del pancreas e sul diabete pancreatico* IV

Grassi e Feletti — *Contribuzione allo studio dei parassiti malarici* (con una tavola) V

Curci — *Sull' azione biologica dell' acido mellico* VI

detto — *L' azione biologica dell' acido ossalico e dei derivati, in relazione con la costituzione atomica* VII

Malagoli — *Contributo alla teoria dell' elettrolisi colle correnti alternanti* (con 2 figure intercalate) VIII

Bartoli — *Sul calore specifico fino ad alta temperatura di alcune roccie della Sicilia* IX

Riccò — *Applicazione della termodinamica alle eruzioni vulcaniche* . . X

detto — *Sulla influenza luni-solare nelle eruzioni* XI

Consiglio-Ponte — *Contribuzione alla vulcanologia delle Isole Eolie — I proiettili e l' interno meccanismo eruttivo di Vulcano* (con una tavola) . XII

Capparelli — *Sulla cura del diabete pancreatico sperimentale* XIII

Ciamician — *Sulla pseudopelletierina*. XIV

Grassi-Cristaldi — *Sulla struttura fumaroide e maleinoide di alcuni derivati della Santonina* XV

detto — *Azione dell' acido cloridrico sui Santononi. Acido bis-diidrosantinico* XVI

Curci — *Azione e trasformazione dei xileni nell' organismo* XVII

Bucca — *Studio petrografico sulle trachiti leucitiche del lago di Bolsena* . XVIII

detto — *Ancora dell' età del granito di monte Capanne (isola d' Elba)* . XIX